Neuere Auffassungen über die Entstehung des Tetanus und über Schutzmaßnahmen gegen den Wundstarrkrampf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sibylle Richert
aus Berlin

1964

7313

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0129

Neuere Auffassungen über die Entstehung des Tetanus und über Schutzmaßnahmen gegen den Wundstarrkrampf

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Sibylle Richert

aus Berlin

1964

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. E. FRÖHLICH
Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. GOHRBANDT

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

In Dankbarkeit meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Häufigkeit und regionäres Auftreten des Tetanus 1

II. Neuere Auffassungen über die Entstehung des Tetanus und über Schutzmaßnahmen gegen den Wundstarrkrampf 4

1.) Der Tetanuserreger und sein wirksames Prinzip 4

2.) Pathogenetische Auffassungen über Transportweg und Angriffspunkt des Toxins im Körper 5

3.) Das klinische Bild der Tetanusinfektion 13

4.) Vorbeugende Maßnahmen gegen die Tetanusinfektion 16

a) Chirurgische Prophylaxe 16

b) Passive Immunisierung 17

c) Komplikationen nach Serumgaben 19

d) Akive Immunisierung 22

e) Die sogenannte simultane oder Serum-anatoxinprophylaxe 26

III. Zusammenfassung 29

IV. Literaturverzeichnis 32

Lebenslauf

I. HÄUFIGKEIT UND REGIONÄRES AUFTRETEN DES TETANUS

Kaum eine Erkrankung ist in ihrem verheerenden Verlaufe und häufigen tödlichen Ausgang so qualvoll wie der Wundstarrkrampf. Genaue Erkrankungsziffern ließen sich bisher kaum ermitteln, da ja der Tetanus keine Infektionskrankheit in dem Sinne ist und daher auch in Deutschland bisher nicht meldepflichtig war. Erst auf Grund des neuen Bundesseuchengesetzes (Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten beim Menschen) ist seit dem 1.1.1962 auch die Erkrankung an Tetanus der vorgesetzten Gesundheitsbehörde anzuzeigen.

Die Mortalität beim Tetanus ist nach wie vor sehr hoch. Sie beträgt im Durchschnitt etwa auch heute noch 50 %, wenn auch Berichte aus einzelnen Kliniken in der letzten Zeit etwas günstiger klingen.

Die Zahl der Todesfälle wird recht unterschiedlich angegeben. Hübner und Freudenberg schätzen sie in Deutschland auf 400 pro Jahr, glauben aber, daß die effektive Zahl noch um 15-20 % höher liegt. Mörl, der sich mit vielen Fragen des Tetanus sehr intensiv beschäftigt hat, nimmt an, daß in Deutschland - wahrscheinlich ist damit Gesamtdeutschland bezeichnet - die Zahl der Todesfälle bei 800-900 pro Jahr liegt.

Interessant ist nun eine Statistik über Todesfälle beim Tetanus im Verhältnis zu anderen Infektionskrankheiten.

Todesfälle in der Budesrepublik

Jahre	Di.	Scharlach	Polio	Tetanus
1949-53	3179	698	1546	1508

Danach liegt also der Tetanus unmittelbar hinter der Poliomyelitis an 3. Stelle. Es ist anzunehmen, daß nach den erfolgreichen Poliomyelitis-Schutzimpfungen der Wundstarrkrampf bald an die 2. Stelle treten wird, sofern er sie noch nicht erreicht hat (Hübner). In einer internationalen Statistik

war der Tetanus als Todesursache noch an 4. Stelle angegeben.

Im allgemeinen sieht man die meisten Tetanuserkrankungen im Sommer und Herbst. Sie können aber auch während der anderen Jahreszeiten, so z.B. im Winter auftreten.

Dabei ist nicht zu übersehen, daß es besondere Gebiete gibt, in denen er bevorzugt auftritt. Hier spielen vielfach Bodenverhältnisse eine Rolle. So sollen humusreicher Boden ebenso wie Ton- und Kreidegebiete für die Entwicklung einer Wundstarrkrampferkrankung geeignet sein (Kuntzen, Hinstorff). Auch das Klima spielt wahrscheinlich eine Rolle, insofern als feuchtwarmes Klima den Ausbruch eines Tetanus begünstigt.

Von Bedeutung ist selbstverständlich auch die wirtschaftliche Struktur des Landes. Eine Übersicht über die Verteilung der Todesfälle an Tetanus auf die einzelnen Länder der Bundesrepublik vermittelt uns in diesem Zusammenhang eine Statistik von A. Hübner und Freudenberg während der Jahre 1949-50.

	Todesfälle an Tetanus	
Land	1949 und 1950	jährlich auf eine Million Einwohner
Schleswig Holstein	36	7
Hamburg	9	3
Niedersachsen	76	6
Bremen	2	2
Nordrhein-Westfalen	98	4
Hessen	54	6
Rheinland-Pfalz	59	10
Baden-Württemberg	121	9
Bayern	290	16
Bundesgebiet	745	8

Danach liegt Bayern mit 290 Todesfällen und 16 auf eine Million Einwohner weit an der Spitze. Ihm folgt Baden-Württemberg mit 121 Todesfällen, wenn auch die prozentuale Beteiligung unseres Landes um 1 ‰ gegenüber Rheinland-Pfalz zurücksteht.

Der Tetanus ist also keineswegs eine so seltene Erkrankung, wie es mitunter hingestellt wird. Die mehreren 100 Todesfälle jährlich in der Bundesrepublik, das schwere grauenvolle Bild der Tetanuserkrankung sowie die hohe Mortalität verpflichten den Arzt, alles zu tun, was in seinen Kräften steht, um

den Tetanus erfolgreich zu bekämpfen oder noch besser den Ausbruch einer Tetanuserkrankung überhaupt unmöglich zu machen.

Mörl muß man unbedingt zustimmen, wenn er schreibt: "denn es gibt keine Wundart, kein Lebensalter, keinen Beruf, keine Region des Körpers und der Umwelt, die nicht die Gefahr einer Tetanusinfektion in sich birgt".

II. NEUERE AUFFASSUNGEN ÜBER DIE ENTSTEHUNG DES TETANUS UND ÜBER SCHUTZMASSNAHMEN GEGEN DEN WUNDSTARRKRAMPF

Der Wundstarrkrampf ist bekanntlich eine toxische Wundinfektion, d.h. nicht der Tetanusbazillus selbst ist es, der das schwere Krankheitsbild auslöst, sondern das von ihm produzierte Ektotoxin (Hans Fuss).

Im Jahre 1884 entdeckte Nicolaier das Clostridium tetani. Durch Tierexperimente erbrachte er den Nachweis, daß durch dieses Bakterium der Wundstarrkrampf hervorgerufen werden kann.

Bei dem Bakterium Clostridium tetani handelt es sich um ein 2-4 µ langes und 0,3-0,5 µ dickes Stäbchen, das peritrich begeißelt und mit Hilfe dieser Geißeln beweglich ist. Es wächst anaerob. Die Sporen sind beim Tetanusbazillus endständig, sodaß er ein stecknadelähnliches Aussehen hat. Die Dauerform der Sporen ist sehr resistent gegen Austrocknung, Erwärmung und gegenüber Desinfektionsmitteln (Hiller). Im Mikroskop erscheinen die Sporen als rundliche, knopfförmige Gebilde von 1-1,5 µ Durchmesser.

Von Kitasato wurden die Tetanusbakterien 1889 zum ersten Mal in Reinkultur gezüchtet. Gleichzeitig gelang auch der Nachweis des Tetanustoxins im Kulturfiltrat.

Die Tetanusbazillen kommen vor allem in der gedüngten Feld- und Gartenerde sowie im Straßenstaub vor. Sie sind daher außerordentlich stark verbreitet und können überallhin verschleppt werden. Auf Grund von Untersuchungen weiß man, daß das Clostridium tetani beim ausgebrochenen Tetanus auch im menschlichen Körper nachgewiesen werden kann (Mayer, Piringer, Rostock, Buzello, Nicolaier). Die Anwesenheit von Bazillen im Blute oder in den Organen des Erkrankten scheint indessen für den Verlauf der Erkrankung ohne Bedeutung zu sein. (Buzello, Mayer, Rostock). Nur die in der Wunde befindlichen Bazillen kommen für die Giftbildung in Frage (Kitasato).

Das vom Clostridium tetani gebildete Gift ist ein ausgesprochenes Krampfgift, das sogenannte Tetanospasmin. Es hat eine besonders starke Affinität zum Nervengewebe. Neben dem Tetanospasmin wird von den Bakterien noch das Tetanolysin produziert, das aber für den Verlauf der Erkrankung keine Bedeutung hat.

Das Tetanustoxin ist im ganzen unstabil, so daß die laboratoriumsmäßige Gewinnung außerordentlich erschwert ist. Es wird schnell durch O_2 und H_2O_2 zerstört, ist thermolabil und wird durch Erhitzung über 60° schnell abgebaut.

Die Reindarstellung des Toxins gelang im Jahre 1947 durch Pillemer und Wartmann.

Als Maßeinheit für die Wirkung des Toxins wurde von Behring die Giftmenge Dlm festgelegt. Sie tötet eine 16 g schwere Maus in 5-6 Tagen.

Charakteristisch für das durch den Tetanusbazillus und sein Gift hervorgerufene Krankheitsbild sind die tonischen und klonischen Krämpfe. Die Reflexerregbarkeit beim Tetanus beruht im Gegensatz zur Strychninvergiftung auf einer krankhaft übersteigerten Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Endorgane im Muskel selbst. Lange Zeit wurde der echte Tetanus für eine Erkrankung des Schaltzellapparates im Vorderhornkomplex des Rückenmarks gehalten und deshalb pathogenetisch mit der Strychninvergiftung verglichen.

Über die Fortleitung und den Angriffspunkt des Tetanospasmins gehen auch heute noch die Auffassungen weit auseinander. Die klassische Giftwanderungstheorie wurde von Meyer und Ransom aufgestellt und war durch Jahrzehnte die vorherrschende Ansicht. Sie nahmen eine Wanderung des Toxins in den Achsenzylindern des Nerven beziehungsweise in den endo- und perineuralen Lymphbahnen an.

Auf Grund von Versuchen kamen sie zu den folgenden Ergebnissen:

Der allgemeine und lokale Tetanus ist zentral bedingt durch Vergiftung der motorischen Neurone und des taktilen Reflexbogens im Rückenmark. Das Tetanustoxin gelangt über die peripheren motorischen Nervenbahnen im Achsenzylinder oder endo- und perineuralen Lymphbahnen zum Rückenmark und geht dort eine Bindung mit den Vorderhornganglienzellen ein. Bei bestimmter Konzentration gerät die Ganglienzelle in einen Zustand der Übererregbarkeit. In der dazugehörigen quergestreiften Muskulatur werden ein Zustand der Starre und klonische Krämpfe hervorgerufen. Der Überschuß des Giftes wandert über Nervenbahnen zu den Vorderhornzellen und den taktilen Reflexbogen der anderen Seite. Daraus resultiert eine Steigerung der allgemeinen Reflexerregbarkeit. Es müßte also zunächst ein lokaler Tetanus auftreten und danach benachbarte Muskelgruppen tetanisch werden. Diese Form des Tetanus, Tetanus ascendens, ist sehr selten.

Im Gegensatz zu dieser Theorie steht die Auffassung, daß der Toxintransport ausschließlich über die Blut- und Lymphbahnen erfolgt (Vaillard, Vincent, Zupnick, Abel und Hampil, Richter). Voraussetzung dafür ist aber, daß eine Bluthirnschranke für das Giftmolekül nicht existent sei. Ist das Gift einmal aus der Blutbahn an die Zellen gebunden, so kann es nicht mehr nachgewiesen werden. Was mit dem Gift in den Zellen geschieht, ist noch nicht geklärt. Nach Abel ist das Gift irreversibel gebunden. Er schreibt dem Gift zwei Wirkungsarten zu:

1. Die Vergiftung der Vorderhornzelle und so erhöhte Reflexerregbarkeit.
2. Vergiftung der motorischen Endplatte im quergestreiften Muskel, die eine Dauermuskelstarre = tonischen Krampf zur Folge hat.

Der lokale Tetanus entsteht durch Diffusion des Toxins auf die benachbarte Nervenendplatte. Die Vergiftung der Nervenendplatte kann auch durch Toxininjektionen in den quergestreiften Muskel hervorgerufen werden. Injiziert man eine Toxinmenge in die Blutbahn, die die Dlm nicht überschreitet, so ist kein Toxin nachzuweisen. Im Überschuß injiziertes Toxin läßt sich zum Teil in Blut- und Lymphgefäßen feststellen, da die Bindungsfähigkeit des affinen Gewebes sehr schnell abgesättigt ist. Gelangt das Toxin mit dem Blut an die motorischen Neurone des ZNS und die Nervenendplatte, so erfolgt seine Bindung.

Die erste Phase wird vom Rückenmark maßgeblich beeinflußt. Die 2 Phase ist vom Nervensystem unabhängig und hat seine Ursache in Vorgängen im Muskel selbst. Da der allgemeine Tetanus als zentral bedingt angesehen wird, muß das Toxin zum ZNS gelangt sein. Dieses wäre auf dem Blutwege nur möglich, wenn die Bluthirn- bzw. Blutliquorschranke für Toxin durchlässig ist.

Abel, Evans und Hampil glauben auf Grund von Experimenten, daß die Blutliquorschranke für das Toxin permeabel ist. Sie konnten intravenös injiziertes Toxin quantitativ in den Blut- und Lymphwegen feststellen bis auf einen Teil, der der einfachen Dlm der Tierart entsprach. Der Nachweis gelang nur, wenn außer der Dlm Toxin in reichlichstem Maße injiziert wurde. Sie folgern daraus, daß beim Menschen ein Übertritt von Toxin in den Liquor dann stattfindet, wenn reichlichst Toxin im Blute ist.

Auch H. Schmidt hält es auf Grund von Versuchen durchaus für möglich, daß die Bluthirnschranke für das Toxin durchlässig ist und so der allgemeine Tetanus entsteht. Er konnte nachweisen, daß subkutane oder intramuskuläre Injektionen von kleinen Dosen in eine Extremität eine Muskelstarre dort zur Folge hatte. Bei höherer Dosierung wurde die übrige Skelettmuskulatur mitergriffen, allerdings zeigte die geimpfte Extremität und die dazugehörige Körperseite eine stärkere Ausbildung der Krampfzustände. Durch intravenöse Injektion hingegen konnte das Bild des generalisierten Tetanus mit erhöhter Reflexerregbarkeit und tonischem Krampf erzeugt werden. Auch durch experimentelle Versuche anderer Autoren wurde immer wieder versucht, die Frage des Toxintransportes zu klären.

Teale und Embleton konnten nicht den Beweis erbringen, daß das Gift entlang der epineuralen und endoneuralen Lymphbahn fortgeleitet wird; so bliebe nur noch der Transport im Achsenzylinder.

Doerr, Seidenberg und Magrassi waren bestrebt, das Gift in motorischen Nerven nachzuweisen, um die Nervenleitungstheorie zu stützen. Ihre Ergebnisse waren negativ. Ein Toxintransport konnte im regionären Nerv in zentripetaler Richtung nicht nachgewiesen werden. Auch ist es nicht möglich, das Toxin am Angriffsort nachzuweisen.

In weiteren Versuchen injizierten Ransom und Meyer in beide Nervi ischiadici Tetanustoxin und verabreichten nach 24 Stunden Antitoxin. Es folgte ein lokaler Tetanus, jedoch ließ sich kein Toxin während der Inkubationszeit im Rm nachweisen.

Sehr interessante Versuche wurden von Weisschedel gemacht. Auch er injizierte Tetanustoxin in den Nerven. Im Gegensatz zu Ransom und Meyer wurden durch die halbe bis mehrfach tödliche Dosis von Tetanustoxin, die in den N. ischiadicus appliziert wurde, kein lokaler Tetanus oder tetanische Symptome hervorgerufen. In einem weiteren Versuch, bei welchem sowohl eine intraneurale Injektion in den N. ischiadicus des Hinterbeines als auch eine intramurale Injektion in die gekreuzte vordere Extremität gegeben wurde, trat ein lokaler Tetanus nur in der vorderen Extremität auf. Hingegen wurden keine Symptome in der hinteren Extremität beobachtet. Eine höhere Konzentration des intraneural gegebenen Toxins verstärkte das Krankheitsbild bei keinem der Tiere.

W. Penitschka beschreibt ähnliche Versuchsergebnisse. Auch hier traten nach Toxininjektionen in den N. ischiadicus in der betreffenden Extremität keinerlei Tetanussymptome auf. Hingegen riefen schon kleinere Mengen subcutan oder i.m. gegebenen Toxins tonische Starre hervor. Höhere Toxindosen, die auch in größeren Flüssigkeitsvolumen gegeben wurden, zeigten einen lokalen Tetanus, der wohl auf einer rein örtlichen Wirkung des aus dem Stichkanal herausdiffundierten Toxins beruhen dürfte.

Entsprechende Beobachtungen teilen Abel, Hampil und Jonas mit. 1/1000 der intraneural injizierten Flüssigkeitsmenge reichte aus, um bei intramuskulären Injektionen tonische Muskelstarre hervorzurufen.

Im Gegensatz hierzu konnten andere Autoren einen Tetanus künstlich durch intraneurale Injektionen erzeugen. So vermochte z.B. Roofe durch Inoculation von Tetanustoxin einen Tetanus ascendens hervorzurufen. Wurden indessen die Achsenzylinder des Nerven durch Gefrieren undurchgängig gemacht, so blieb der Tetanus aus. In einem Teil seiner Versuche injizierte er 10 Minuten vor der Inoculation 5 ccm Antitoxin subcutan oder proximal in den Nerv. In diesen Fällen trat kein Wundstarrkrampf auf. Gerade diese Tatsache kann nicht als Beweis für den Toxintransport im Achsenzylinder angesehen werden.

Die Experimente, die von Wright, Morgan und Wright durchgeführt wurden, sollten den Beweis liefern, daß der lokale Tetanus nach intraneuraler

Injektion durch Vergiftung der zugehörigen motorischen Ganglienzellen und nicht durch Diffusion des Giftes in die benachbarte Muskulatur hervorgerufen wird. Sie injizierten das Toxin in den N. facialis im Bereich der Parotis oder in den Vagus in Höhe des Schildknorpels. Ohne Unterschied, ob die Injektion in den N. facialis oder in den Vagus erfolgte, fand sich eine Kombination von Symptomen: Bradycardie, Salivation, Unbeweglichkeit der Barthaare, Torticollis und Strabismus und zwar nur auf der der Injektion entsprechenden Seite. Es fand zwar eine Mitbeteiligung benachbarter Hirnnervenkerne statt, aber im Gegensatz zu den Roofe'schen Ergebnissen keine Einbeziehung der Gegenseite. Wenn das Gift nicht durch Diffusion in die benachbarte Muskulatur diese beobachteten Ergebnisse hervorgerufen hat, so nimmt Weisschedel an, daß das Toxin durch den Injektionsdruck in den Hirnstamm getrieben wurde. Hierzu wären einige Versuche über das Verbleiben intraneural applizierter Stoffe interessant.

Versuche in dieser Richtung machte Vogler an Kaninchen. Er injizierte chinesische Tusche in den Liquorraum des Rm und konnte sie in den perineuralen und endoneuralen Saftspalten der peripheren Nerven und später auch in den Lymphknoten nachweisen. Er folgerte daraus, daß der Liquor peripherwärts durch das Endo-und Perineurium der Nerven fließt und durch Gewebsspalten indirekt die Lymphgefäße erreicht, d.h. daß das Tetanustoxin auf diesem Wege nicht zum Zentrum gelangen kann.

Im Gegensatz dazu konnte Uljanow in den Nervus ischiadicus injiziertes Carmin und Jodkali in den unteren Rückenmarksegmenthüllen nachweisen. Er zog daraus den Schluß, daß das Toxin auf diesem Wege in den Liquorraum gelang

Dieselben Ergebnisse zeigten Versuche von Horster und Wittmann. Sie injizierten Tetanustoxin in den Ischiadicus und konnten es im allgemeinen durch Mäusetest im Liquor nachweisen. Injiziertes Trypanblau wurde entweder in den Rückenmarksräumen aufgefunden oder blieb mitunter, wie es bei dem Toxin der Fall war, im Nerven hängen und erschien daher nicht im Liquor.

Wright und Mitarbeiter sahen intraneural injizierte indische Tinte in histologischen Präparaten in röhrenförmigen Spalten zwischen den einzelnen Nervenfasern im ganzen Verlauf des Nerven zum Hirnstamm. Es fand also ein Transport in Spalten, nicht aber im Achsenzylinder statt. Da nicht jede intraneurale Injektion von Tetanustoxin einen Tetanus hervorruft, kann es sich hierbei um artificielle Spaltenbildung handeln.

Gegen den Toxintransport in physiologisch vorhandenen Spalten des Nerven sprechen die Versuchsergebnisse von Weisschedel. Nach Implantation giftbeladener Nervenstücke trat kein Tetanus auf. Eine Diffusion aus irgendwelchen Spaltträumen in das umgebende Muskelgewebe fand also nicht statt. Positiv fielen nur die Versuche aus, bei denen nach erfolgter Einspritzung der Injek-

tionsort selbst oder proximal von dieser Stelle der Nerv aufgefasert wurde. Hier entwickelte sich ein Tetanus, dessen Verlauf aber nur einem Bruchteil der injizierten Toxindosis entsprach.

Bromeis, ein Anhänger der Nervenwanderungstheorie, führte an der Tübinger Klinik Versuche über die Wanderungsgeschwindigkeit des Tetanusgiftes im Nerven durch. Er kam zu dem Ergebnis, daß pro cm Nerv das Toxin nicht ganz eine Stunde benötigt. Diese Ergebnisse stimmen grundsätzlich mit den Versuchen von Weisschedel überein. Seine Versuchstiere gingen in wesentlich kürzerer Zeit an Tetanus zugrunde, wenn Injektion und Auffaserung des Nerven an etwa 2 cm proximal gelegener Stelle nicht sofort sondern erst 2 Stunden später erfolgte.

Die negativen Ergebnisse, die Abel, Penitschka sowie auch Weisschedel gemacht haben, sprechen gegen die Nervenwanderungstheorie, schließen aber eine Fortleitung geringer Mengen in den Achsenzylindern nicht aus. Diese Möglichkeiten könnten darauf beruhen, daß das Toxinmolekül die Schwann'schen Scheiden und Markscheiden nicht durchdringen kann, so daß das Gift zwischen den Nervenfasern deponiert wird. Ein Transport in den Gewebespalten des peripheren Nerven wird jedoch durch die Versuche von Weisschedel als unmöglich bewiesen.

H. Schmidt hält die Wanderung der Toxinmoleküle im Nerv morphologisch für unwahrscheinlich und glaubt, daß eine Wanderung in ausschließlich proximaler Richtung nicht zu erklären sei, da im Nerv bekanntlich die Erregung nach distal fortschreitet. Die Theorie der Toxinwanderung entlang den Nerven wurde auf Grund von stichhaltigen Versuchen bemängelt und als nicht ausreichend hingestellt.

Eckmann, Schmidt und Frank sprechen sich für den Toxintransport auf dem Blut- und Lymphwege zum ZNS aus. Dies scheint auch auf Grund des Krankheitsbildes naheliegend. Sehen wir doch beim generalisierten Tetanus eine gleichmäßige Beteiligung aller Muskelgruppen. Auf Grund der Theorie von Ransom und Meyer wäre indessen doch zu erwarten, daß eine Muskelgruppe durch besonders starke Ausbildung der Symptome imponierte. Dies ist aber nicht der Fall.

Einen sehr überzeugenden Beitrag zur Theorie der Giftwanderung auf den Blut- und Lymphwegen teilt S. Richter mit. Im Parabioseversuch konnte ohne jede nervöse Verbindung auf dem Blutwege Tetanus ausgelöst werden.

Viele Autoren sind der Auffassung, daß es wohl beide Möglichkeiten der Toxinwanderung gibt, daß aber das klinische Bild des Tetanus in erster Linie durch das Toxin, welches auf dem Blut- und Lymphwege durch die Blutliquorschranke hindurch zum ZNS gebracht wird, das Krankheitsbild hervorruft.

Hinsichtlich des Angriffspunktes des Toxins vertreten Meyer und Ransom die Ansicht, daß das Gift in der Vorderhornzelle des Nervensystems gebunden wird.

H. Schmidt hingegen glaubt auf Grund von Versuchen, daß die motorische Endplatte der Angriffspunkt des Toxins ist.

Göpfert und Schäfer berichteten, daß in den frühen Phasen des lokalen Tetanus keine Schädigung des Kontraktionsmechanismus vorliegt. In dieser Zeit ist der lokale Tetanus vom Rückenmark beeinflußt (zentral). In der späteren Phase ist das Rückenmark nicht mehr beteiligt, sondern es liegt eine Störung der Reizübermittlung an der motorischen Endplatte im krampfenden Muskel vor. Die Reizübermittlung im Nerven ist jedoch nicht gestört. Die Wahrscheinlichkeit einer Kontraktion geht daraus hervor, daß die eintretende Starre keinen Aktionsstrom liefert. Die Störung beruht auf einer Toxinbedingten Hemmung der Cholinesteraseaktivität an der motorischen Endplatte, während die Acetylcholinproduktion an den Endplatten gesteigert ist. Göpfert und Schäfer glauben bei der sehr viel höheren Toxinkonzentration im infizierten Muskel als im Blut, eine Vergiftung des Rückenmarks ausschließen zu können. Nach ihrer Ansicht gehen vom Muskel sensible Reize aus, die reflektorisch vom Rückenmark mit motorischen Impulsen beantwortet werden. Reflektorisch proprioceptive Reize lösen die Tetanusstarre aus.

Zur Prüfung des Toxineinflusses auf das Rückenmark schalteteten Acheson, Ratnoff und Schoenbach die proprioceptiven Impulse des Muskels aus. Dabei konnten sie zeigen, daß beim lokalen Tetanus nicht nur die motorische Endplatte, die sensiblen Fasern und die Muskelfasern, sondern auch das Rückenmark geschädigt sind. Es zeigt einen höheren Impulsstimulus.

Von gänzlich anderen Überlegungen ging M. Frank aus. Die Tatsache, daß die Prodromalsymptome und vor allem auch das klinische Krankheitsbild mit dem Beginn des Trismus nicht mit der Theorie über den Transport und Angriffspunkt des Toxins von Ransom und Meyer in Einklang gebracht werden konnte, veranlaßten ihn, neue Wege zu gehen.

Durch eingehende Beobachtung der klinischen Symptome bei der Tetanuserkrankung kam Frank zu der Annahme, daß diesen eine diencephale Schädigung durch das Tetanustoxin zu Grunde liegen müsse und daß die Ursache des letalen Ausganges der Infektion auf ein Versagen der vegetativen Zentren zurückzuführen sei. So wurde an 20 Gehirnen von an Tetanus Verstorbenen eine genaue Untersuchung durchgeführt. Die makroskopischen Befunde zeigten regelmäßig ein Hirnödem von verschiedener Stärke. In der Hypophysenregion fand man in den meisten Fällen ein lokalisiertes Ödem.

Sehrt glaubt, daß das Ödem eine Wirkung des therapeutisch zugeführten Antitoxins ist. Der Übertritt an dieser Stelle wird durch das Fehlen der perivasculären Grenzmembran der Hirnkapillaren ermöglicht.

Immer fiel eine Volumenvermehrung des Gehirns mit Ausfüllung der Reserveräume auf.

Mikroskopisch untersucht wurde das Gewebe zwischen Chiasma nervi optici und Nucleus ruber bzw. Substantia nigra. Die neuro-histologischen Ergebnisse zeigten, daß die Ganglienzellen der Kerngebiete des Mittel- und Zwischenhirns in allen Fällen pathologische Veränderungen aufweisen, im besonderen die Zellen im Gebiete des Nucleus supraopticus, Nucleus paraventricularis und des Nucleus tuberalis. An den Ganglienzellen wurden nach Grad der Schädigung und Dauer der Erkrankung zum Teil geringere Veränderungen oder Verklumpung des Kerngerüstes beziehungsweise Karyolysis mit scholligem Zerfall des Protoplasmas gefunden.

Am Übergang vom Mesencephalon zum Diencephalon ließ sich zumeist starker Gewebsschaden nachweisen. Die Zellen mit schwerer Schädigung waren degeneriert und zum Teil nur noch schattenhaft, von Gliazellen umgeben, zu erkennen.

Auffällig ist, daß nicht alle Zwischenhirnkerne histologische Veränderungen aufweisen, sondern ausschließlich die Kerne, die eine starke Vascularisation besitzen. Die Befunde sind besonders stark ausgeprägt, wenn der Tod erst nach längerer Behandlungsdauer eingetreten ist. Vom 6. Tage an fand Frank in diesen Gebieten eine Gliareaktion mit Zeichen eines herdförmigen entzündlichen Prozesses, ähnlich den histologischen Bildern bei Encephalitiden.

Das Zwischenhirn weist perivasculäre Infiltrate auf und ist dicht mit kleinen Rundzellen und Gliaelementen infiltriert, die zum Teil stark degeneriert sind. Diese herdförmigen Veränderungen finden sich überall in der Subcortex, sind aber besonders im Meso-diencephalen Übergangsgebiet lokalisiert. Außerdem bestehen perivasculäre Infiltrate.

Das Ependym im Bereich des 3. Ventrikels und die subependymale Zone ist oft entzündlich verändert. Die Ependymzellen sind vakuolisiert und von der Unterlage abgehoben. Das subependymale Gewebe ist ödematös.

Die Virchow-Robin'schen Räume sind erweitert. Das Hirngewebe um die Gefäße dieser Gebiete ist ödematös und zum Teil nekrotisch. Ferner treten perivasculäre Blutungen auf. Um größere Gefäße und in den Virchow-Robin'schen Räumen findet sich eine benzidin-positive Substanz. Eine morphologische Gefäßwandschädigung liegt nicht vor. Frank nimmt als Ursache der perivasculären Blutungen und des Vorhandenseins der benzidinpositiven Substanz eine Permeabilitätsänderung der Hirngefäße an, die entweder durch das Toxin direkt oder reflektorisch durch Schädigung des Vasomotorenzentrums bedingt ist. Auf dieser Permeabilitätsänderung soll die perivasculäre Entmarkung, der teilweise Verlust der Membrana limitans Gliae und die beginnende "Nekrose" des benachbarten Hirnparenchyms beruhen.

Frank glaubt, daß eine massive Schädigung der Zellen des ZNS durch das Tetanustoxin erfolgt. Zuerst werden die vegetativen Regionen vom Tetanustoxin angegriffen und hier vor allem die parasympathischen Anteile. Den anatomisch-histologisch wahrnehmbaren Gewebsveränderungen geht die funktionelle Schädigung der Nervenzelle voraus. Ist die Gifteinwirkung sehr massiv, so tritt der Tod ein, bevor sich eine morphologische Veränderung ausgebildet hat.

Frank wurde durch die Ergebnisse der neuro-histologischen Untersuchungen in seiner Annahme, daß es sich bei den im Prodromalstadium auftretenden Symptomen um einen diencephalen Symptomenkomplex handelt, bestärkt. Sie sind Zeichen einer Vergiftung des Vegetativums. Die Schädigung des Zwischenhirns erklärt auch die Hyperthermie, die demnach eine zentralbedingte, hypothalamische Hyperthermie ist. Es kommt zum Ausfall der Wärmeregulationszentren und so zu einer Störung der Wärmeabgabe.

Auch die massive Schweißsekretion beruht auf einer direkten Einwirkung des Toxins auf die Temperaturregulationszentren. Durch eine Schädigung der pulsregulierenden Zentren im Diencephalon kommt es zu einer Hemmung des Vagus und zu einer Reizung des Sympathicus.

Besonders großen diagnostischen Wert mißt Frank dem Durst zu. Der Wasserverlust beim Tetanuskranken steht in keinem Verhältnis zu seinem Durstgefühl. Frank glaubt, daß dies nur durch eine Schädigung der Wasserhaushaltsregulationszentren zu erklären sei. Daraus resultiert eine Erregungssteigerung der durstregulierenden Zentren.

Die Toxinschädigung des parasympathischen kleinzelligen Westphal-Edinger'schen Kerns zeigt sich an der gestörten Pupillenmotorik.

Für eine Schädigung des Diencephalon sprechen auch die erhöhten Blutzuckerwerte, die zwischen 100-300 mg% liegen. Das EEG von 17 Tetanuskranken zeigt eindeutige pathologische Veränderungen der subcortikalen Zentren, die sich nach 6-8 Wochen zum Teil völlig zurückgebildet hatten.

Frank kommt auf Grund seiner neuro-histologischen Ergebnisse und seiner klinischen Beobachtungen zu der Auffassung, daß es sich bei der Tetanusinfektion um eine Tetanusencephalitis handelt. Die Ergebnisse entsprechen einer basalen mesodiencephalen Encephalitis.

Die sehr interessanten neuro-histologischen Untersuchungen von Frank und seinen Mitarbeitern zeigen in der Tat ganz neue Erkenntnisse über die Pathogenese des Tetanus auf. Bei der großen Bedeutung dieser Frage wäre es wünschenswert, wenn diese Untersuchungsbefunde, die ja im Gehirn immer schwierig zu deuten und auszuwerten sind, an einem noch größeren Material bestätigt werden könnten.

Die Tetanussporen und Bazillen sind für ihre Ansiedlung, Vermehrung und Giftproduktion auf günstige Verhältnisse angewiesen. Schwer geschädigtes oder nekrotisches, von Luft- und Blutsauerstoff abgeschlossenes Gewebe bietet den Tetanuserregern ideale Wachstumsbedingungen. Das gilt auch für tiefe Verletzungen mit engen Wundkanälen. Mischinfektionen, z.B. Eiterinfektionen wirken begünstigend, sofern in der Wunde Aerobier durch Sauerstoffverbrauch das Gedeihen der Tetanusbazillen fördern.

Es wäre nun falsch anzunehmen, daß ein Tetanus nur nach schweren Verletzungen auftreten kann. Gewiß waren es im Kriege in erster Linie Verletzungen durch Explosiv- und Rauhgeschosse, die das Gewebe aufpflügten und in den gebildeten Wundnischen und Taschen den Tetanusbakterien günstige Entwicklungsbedingungen gaben. Auch in Friedenszeiten sind es schwere Verletzungen in Landwirtschafts- und Gartenbaubetrieben sowie bei Straßenunfällen, die einen Tetanus im Gefolge haben können. Besonders gefährlich sind vor allem Verletzungen und Wunden an der unteren Extremität. In einem hohen Prozentsatz, bei Kindern z.B. in mehr als 50 %, liegen aber Bagatellverletzungen vor, die wegen ihrer Geringfügigkeit nicht in ärztliche Behandlung kommen. Eine besondere Gefahr bieten immer Fremdkörper, vornehmlich ältere Holzsplitter, an denen häufig Tetanusbazillen und Sporen haften, die dann nach ihrem Eindringen in den Körper Ausgangspunkt für eine Tetanuserkrankung sein können. Auch Brand und Erfrierungswunden, Druck und Unterschenkelgeschwüre können Eintrittspforte für Tetanuserreger sein.

C. H. Schneider berichtet aus der Literatur über 109 Fälle nach Fehlgeburten. Bei ihnen tritt die Infektion in einem relativ hohen Prozentsatz auf (13 % aller Tetanustodesfälle). Der Tetanus puerperalis verläuft meist tödlich.

Auch bei Neugeborenen kann es durch mangelnde Asepsis bei der Abnabelung zum Tetanus kommen.

Und schließlich gibt es Tetanuserkrankungen, bei denen eine Eintrittspforte überhaupt nicht festgestellt werden kann.

Der postoperative Tetanus ist heute wohl nur noch als eine extreme Seltenheit aufzufassen. Man muß aber wissen, daß er vorkommen kann (Hollmann).

Wie bei jeder Infektionskrankheit besteht auch beim Tetanus eine Inkubationszeit. Sie kann 1-60 Tage betragen. Im allgemeinen liegt sie bei 8-14 Tagen. Dies ist auch aus nachstehender Tabelle von Rose ersichtlich:

bis	7 Tage	30 %
	8-14 "	45 %
	15-28 "	20 %
nach	29 Tagen	5 %

Versuche von Pillemer und Wartmann ergaben, daß die Inkubationszeit abhängig ist von der Menge des Toxins und nicht eine von der Dosis unabhängige Mindestinkubationszeit durchgemacht werden muß.

Nach Ansicht der meisten Autoren wird das Toxin von der Wunde rasch in das ZNS transportiert. Somit vergehen je nach Giftmenge mehrere Tage bis zum Auftreten der ersten Symptome.

Die vielfach vertretene Auffassung, daß der Tetanus um so schwieriger je kürzer die Inkubationszeit ist, trifft in dieser Form nicht zu. Entscheidend für die Prognose ist nicht so sehr die Kürze der Inkubationszeit als das frühzeitige Auftreten klonischer Krämpfe. Je früher sich beim Tetanus klonische Krämpfe einstellen, um so ernster ist er zu beurteilen.

Nach Art der klinischen Symptome unterscheidet man einen lokalen und allgemeinen Tetanus. Der lokale Tetanus wird beim Menschen beobachtet. Man findet dann meist örtliche Kontraktionen in der Umgebung der verletzten Körperregion. Wahrscheinlich handelt es sich um eine abgeschwächte Form der Tetanusinfektion. Der lokale Tetanus verläuft meist chronisch, kann aber ohne äußere Ursache in einen allgemeinen Starrkrampf übergehen. Eine besondere Form des lokalen Tetanus stellt der Kopftetanus dar.

Das Krankheitsbild des allgemeinen Tetanus ist sehr charakteristisch. Dagegen werden Prodromalerscheinungen, wie körperliche und seelische Unruhe, Reflexsteigerungen, Schweißausbrüche, allgemeine Mattigkeit, Kopfschmerz und mitunter auch Temperaturerhöhungen vielfach verkannt. Nicht selten beginnt die Erkrankung mit Kreuzschmerzen, die als Rheuma gedeutet werden.

Erst mit dem Auftreten der Kieferklemme - des sogenannten Trismus - wird dann die Diagnose gestellt. Schnell kann dann der tonische Krampf auf die mimische und Körpermuskulatur übergehen und so die eindeutigen Bilder wie Risus sardonicus, Facies tetanica, Opisthotonus oder Orthotonus ergeben Schlingbeschwerden weisen auf eine Beteiligung der Schluckmuskulatur hin. Tonischer Krampf der Sphinkteren behindert Stuhl- und Urinentleerung. So kann die tonische Starre relativ schnell die gesamte Körpermuskulatur erfassen.

Eine schwere Komplikation stellt immer das Auftreten von klonischen Krämpfen dar. Sie können so stark sein, daß Muskelrisse, Knochenbrüche, besonders Wirbelfrakturen und Luxationen eintreten. Wird die Atemmuskulatur und die Glottis von dem Krampf mitergriffen, so ist ein außerordentlich

schwerer Zustand gegeben. Es droht Tod durch Erstickung oder durch Versagen des Herzens, das diesen schweren Belastungen, sofern es schon vorgeschädigt war, nicht gewachsen ist.

Weitere Todesursachen sind Pneumonien, besonders die Aspirationspneumonie, die zum Teil auf Schwierigkeiten der Nahrungsaufnahme und Verschlukken zurückzuführen ist.

Eine weitere schwere Komplikation, die, wenn sie nicht beherrscht wird, ebenfalls leicht zum Tode führen kann, ist die Hyperthermie. Fieber ist beim Tetanus nicht immer vorhanden, im allgemeinen finden sich aber doch Temperaturen zwischen 38-39°. Tritt dann plötzlich ein Anstieg auf 41° und mehr auf, so ist das immer ein ungünstiges Zeichen. Eine derartig hohe Temperaturlage halten die meisten Kranken nicht lange aus.

Bei Besserung des Zustandes werden die klonischen Krämpfe weniger und leichter. Die Starre der Muskulatur löst sich. Die Temperatur sinkt. Die Ernährung ist durch Fortfall der Kieferklemme wieder gewährleistet. Blasen- und Darmtätigkeit werden normal. Bis der Patient wieder ganz hergestellt ist, können Wochen und Monate vergehen. Schlaflosigkeit und starkes Schwitzen stören die Rekonvaleszenz. Durch den großen Eiweiß- und Glykogenverlust fühlt sich der Erkrankte in den ersten Wochen sehr matt, doch kann bei einer sorgfältigen Nachbehandlung und Pflege völlige Gesundung erreicht werden. Eine Immunisierung nach durchgemachter Erkrankung gibt es indessen nicht (Zerenzjan). Es können also Rezidive - von verbliebenen Fremdkörpern aus - und auch Neuerkrankungen auftreten.

Ohne Zweifel gelingt es uns heute durch therapeutische Fortschritte mitunter auch Schwerstkranke, die früher mit größter Wahrscheinlichkeit verloren waren, zu retten. Durch entsprechende Cocktails, z.B. Atosil, Dolantin und Hydergin, können wir heute die Kranken besser sedieren als früher. Schwerste Krampfzustände mit Erstickungsanfällen werden mit Muskelrelaxantien beherrscht. Und zwar lähmt man den Kranken vollständig und beatmet ihn dann passiv. Dabei erweist sich die gleichzeitige Anlage einer Tracheotomie als unbedingt erforderlich. Durch sie wird die passive Beatmung und die Reinhaltung der Lunge durch Absaugen wesentlich erleichtert. In einem derartigen Zustand ist die richtige Durchführung der Beatmung für das Leben des Kranken von entscheidender Bedeutung.

Auch sind wir heute in der Lage, die Hyperthermie zu beherrschen. Man blockiert zuerst die Kälteabwehrzentren medikamentös, z.B. mit Phenothiazinen, und erreicht dann durch physikalische Mittel - wie mit Eisblasen - die gewünschte Temperatursenkung.

Die Entwicklung der Chemotherapie ermöglicht uns schließlich mehr und besser als bisher pneumonische Komplikationen zu beherrschen.

Trotz dieser Fortschritte in der Therapie - und nur diese sind hier aufgezeigt - ist es bisher nicht gelungen, die Mortalität wesentlich herabzusetzen. Unsere Aufgabe muß es daher sein, alles zu tun, um das Auftreten einer Tetanusinfektion überhaupt zu verhindern.

Die Möglichkeiten hierfür sind folgende:

1. die chirurgische Wundbehandlung,
2. die passive Immunisierung,
3. die aktive Immunisierung,
4. die Simultanprophylaxe.

Die chirurgische Prophylaxe ist wesentlich älter als alle anderen vorsorglichen Maßnahmen, die erst nach der Entdeckung und Erforschung des Clostridium tetani möglich waren. Sie besteht darin, daß nach den Vorschlägen Friedrichs fur die Behandlung akzidenteller Verletzungen überhaupt bis zur 6-7 Stunde die Totalexcision der Wunde und des geschädigten Gewebes durchgeführt werden soll. Dies ist bei kleineren Wunden sehr gut möglich, bei größeren schwierig. Hier wird man vor allem etwaige Wundbuchten und Nischen eröffnen und überall gut durchblutete Wundschichten schaffen.

Vor allem sind Holzsplitter oder erdbeschmutzte Fremdkörper sorgfältigst zu entfernen. Bei sehr ausgedehnten Verletzungen ist allerdings dem chirurgischen Vorgehen eine Grenze gesetzt.

Tetanus entsteht zudem auf dem Boden von Bagatellverletzungen, z.B. Hautabschürfungen, derentwegen ein Arzt überhaupt nicht aufgesucht wird.

Bekanntlich sind auch chronische Geschwüre, vor allem Unterschenkelgeschwüre sowie Verbrennungs- und Erfrierungswunden, Eintrittspforte für das Clostridium tetani und können so Ausgangspunkt für eine Tetanuserkrankung sein.

Die Mehrzahl der Chirurgen führt heute als vorsorgliche Maßnahme gegen den Tetanus die operative Wundbehandlung aus. Wichtig ist, daß sie so früh wie möglich durchgeführt wird.

Auch trotz gut durchgeführter Wundversorgung und noch mehr bei den Verletzten, bei denen die chirurgische Behandlung aus anatomischen Gründen nicht möglich war, sollte grundsätzlich die passive Immunisierung bzw. die Simultanprophylaxe, sofern ein aktiver Schutz nicht vorliegt, vorgenommen werden.

Jährlich werden etwa 2,2 Millionen Verletzungen in der Bundesrepublik registriert, hinzu kommt eine etwa gleich große Zahl nicht erfaßter Verletzungen, d.h. 3-4 millionenmal im Jahr stehen die Ärzte vor der Problematik der Serumprophylaxe.

1890 gelang es E. v. Behring und Kitasato das Antitoxin nachzuweisen und herzustellen. Als besonders guter Antikörperbildner wird hauptsächlich das Pferd zur Serumgewinnung durch Hyperimmunisierung benutzt, daneben auch Rind und Hammel.

Je länger das Antitoxin auf das Toxin einwirkt, um so besser und um so mehr wird gebunden. Wichtig für die Bindungszeit ist die Konzentration (Wassermann).

Knorr ermittelte in einer Versuchsreihe die Zeit, in welcher das subcutan injizierte Antitoxin resorbiert wird. Nach 24-36 Stunden erreichte der Antitoxintiter den höchsten Punkt. Nach 6 Tagen fand er nur noch 1/3 dieses Wertes. Nach 3 Wochen konnte Knorr kein Antitoxin mehr nachweisen. Diese Versuche geben uns Aufschluß über die Zeit, in der ein wirklicher Schutz für den Patienten gegeben ist.

Die Dosis der Serumprophylaxe betrug zunächst 1 500 AE. Näch Änderung der Einheitswertung werden jetzt 3 000 IE gegeben, die in ihrer Wertigkeit 6 000 AE entsprechen. Dieser Erhöhung liegen Versuche von Regamey und Schlegel, Mörl und Richter u.a. zugrunde. Sie zeigen, daß die Quantität die Verweildauer des Antitoxins im Blute erhöht. Die Zeit schwankt, durchschnittlich beträgt sie 10 - 14 Tage. Sie wird verkürzt, wenn beim Geimpften schon eine Sensibilisierung gegen heterologes Serum (etwa Diphterieserum) besteht. Der Zeitfaktor spielt bei der Serumprophylaxe eine wichtige Rolle. Nur wenige Stunden nach der Verletzung scheint die Serumprophylaxe eine Wirkung zu haben. Eine absolute Bindung des Toxins ist aber auch bei frühzeitiger Gabe gewährleistet. Danysz beobachtete, daß eine bestimmte Toxinmenge in vitro durch einen Antitoxinüberschuß bei Mischung völlig neutralisiert wird, jedoch bei fraktionierter Vereinigung toxisch bleibt.

Nach Pelloja tritt das Toxin nur langsam aus dem Gewebe ins Blut über, so daß auch ein Überschuß von Antitoxin im Blut nicht das gesamte Toxin zu neutralisieren vermag. Es ist also möglich, daß bei successivem Übertritt aus dem Gewebe das Antitoxin schon verbraucht ist und die nachfolgenden Giftmengen trotz verabreichtem Serum zur Wirkung gelangen (Klotz).

Ist das Gift schon in den Zellen verankert, so nützt das Antitoxin nichts mehr. Ebenso kann das Antitoxin beim Ausbruch der Infektion schon abgebaut oder ausgeschieden sein Wie aus den Versuchen in vitro hervorgeht, wird bei fraktioniertem Übertreten des Giftes mehr Antitoxin gebunden, so daß die vorhandene Antitoxinmenge zur Neutralisierung des später austretenden Toxins nicht mehr ausreicht.

In Versuchsreihen konnten Ramon und Falchetti nachweisen, daß das Tetanusserum bei wiederholt Geimpften immer kürzer im Blute nachzuweisen war. Der Antitoxingehalt erreichte nicht mehr die Werte, die nach der ersten Injektion gefunden worden waren. H. Schmidt nimmt an, daß das heterologe Eiweiß durch die bei der Sensibilisierung durch vorangegangene Injektionen gebildeten Praecipitine ausgefällt und im RES abgelagert wird. Die Antitoxine behalten ihre Bindungsfähigkeit. Wichtig ist aber nur das Antitoxin, das sich im Blut befindet. Nur das im Blut zirkulierende Antitoxin wird gemessen.

Es ist nicht bekannt, wieviel Antitoxin pro ccm Serum unbedingt nötig ist, um Tetanus zu verhüten. Auf Grund von Tierexperimenten nimmt Mörl an, daß 0,1 IE pro ml Serum genügen. Hingegen ist Schlegel der Meinung, daß 0,05 IE pro ccm ausreichen. Schlegel hält nach einer Injektion von 5000 IE bei einem Titer von 0,05 IE eine Schutzzeit von 14 - 17 Tagen für möglich. Regamey und Schlegel glauben, daß bei einem Titer von 0,1 IE pro ccm eine Schutzzeit von einer Woche sicher vorhanden ist.

Die Dauer des Schutzes ist abhängig:

1. von der injizierten Antitoxinmenge,
2. von der Art des Antitoxins,
3. von den individuellen Eigenschaften des Empfängers.

Wird proteolysiertes Serum verwandt, so ist der Mindesttiter am 10. Tage bereits unterschritten. Bei Vollseren ist der Mindesttiter schon vor dem 7. Tage nicht mehr vorhanden.

Die Dauer des Schutzes wird nach einer eventuell notwendig werdenden 2. Injektion nicht mit Sicherheit verlängert. Diese kann völlig erfolglos sein (Ramon und Falchetti).

Der Schutz hält länger an, wenn zu Beginn sofort das dreifache injiziert wird In jedem Falle aber erreicht man nur eine Schutzzeit von 2 Wochen. Ist der Antitoxintiter infolge Bindung des Antitoxins an das RES gesunken oder das Antitoxin im Gewebe abgebaut, beziehungsweise im Urin, Kot und auch durch die Milch ausgeschieden, so bietet die Injektion keinen Schutz mehr. Das Serumeiweiß wirkt im Körper antigen. Das Antitoxin wird an Antieiweißkörper gebunden. Die Möglichkeit, Toxin zu binden, bleibt zwar erhalten. Infolge der örtlichen Bindung ist es jedoch nicht mehr in der Lage, mit dem Blut an die Toxinproduktionsstätte zu gelangen. Durch die Bildung der Eiweißantikörper ist bei Wiederholung der prophylaktischen Maßnahme ein Wechsel des eiweißenthaltenden Serums erforderlich.

Ohne Zweifel hat die passive Immunisierung bei der Prophylaxe des Tetanus gute Dienste geleistet. Indessen muß mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die passive Immunisierung keinen sicheren Schutz gegen den Ausbruch eines Tetanus darstellt. In der Literatur sind viele Fälle beschrieben, bei denen es trotz passiver Immunisierung lege artis zur Entwicklung eines Tetanus kam.

Außerdem ist eine passive Immunisierung nicht ungefährlich. Durch das heterologe Eiweiß können schwere Komplikationen ja Todesfälle eintreten. In diesem Zusammenhang sind zu nennen:

1. allergische Reaktionen,
2. anaphylaktische Reaktionen,
3. Serumkrankheit.

Der Allergiebegriff ist von v. Pirquet geprägt eine erworbene Andersempfindlichkeit. Eine Sensibilisierung muß vorangegangen sein. Eine Reaktion erfolgt nur, wenn sich der Körper schon einmal in einer der Norm entsprechenden Weise mit dem gleichen Stoff auseinandergesetzt hat. Zeigt sich aber eine abnorme Reaktion schon beim ersten Zusammentreffen mit einem bestimmten Stoff, so spricht man von Idiosynkrasie - im Sinne einer primären Überempfindlichkeit. Doerr verband mit dem Begriff Allergie nur die Antigen-Antikörper-Diathese. "Allergie ist Andersempfindlichkeit durch Antikörperdiathese."

Ein wesentlicher Faktor ist stets die Reaktionslage, in welcher sich der Körper bei Reizwiederholung befindet.

Richet und Portier riefen mit tierischen Noxen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Schocksymptomen hervor und nannten das Bild Anaphylaxie - Schutzlosigkeit.

Zur allergischen Reaktion kommt es nur dann, wenn die gleiche Reizqualität ein 2. oder 3. Mal zur Einwirkung gelangen kann. Es erfolgt eine reizspezifische Antwort.

Die passive Immunisierung ist nicht nur unzuverlässig, sondern sie birgt in sich noch Gefahren, die auf einer angeborenen oder erworbenen Überempfindlichkeit gegen heterologes Eiweiß beruhen. Nach einer 2. Injektion kann eine Antigen-Antikörperreaktion eintreten. Es kann nach einer Woche das Bild der Serumkrankheit auftreten. Als klinische Symptome finden sich Urticaria, Fieber, Exanthem, Neuritiden, Myelitis, Encephalitis und Kreislaufkollaps. Entweder ist das Krankheitsbild nach 2 Wochen ohne sichtbare Folgen überstanden oder es bleiben Dauerschäden zurück, die den Geimpften beruflich sehr behindern können (Hübner und Freudenberg). Am häufigsten findet sich die Serumneuritis mit anschließender Parese. An erster Stelle stehen die Brachialplexus-

Neuritiden (Trüb), nach Landstädter in 50 %.

Trotz der verbesserten, gereinigten und fermentierten Seren, z.B. Fermo-Serum (Behringwerke) wird wiederholt vom tödlichen anaphylaktischen Serumschock berichtet (Andreesen, Rothacker, Siegel u.a.). Wenn auch die Zahl der Zwischenfälle herabgesetzt wurde, so liegt sie doch noch bei 20-30 % (Bürkle de la Camp). Es gibt einige approbierte Methoden zur Ausschließung von anaphylaktischen Reaktionen, aber keine von ihnen bietet wirklich volle Sicherheit. Vor jeder Serumgabe ist eine genaue Anamnese notwendig:

a) allergische Anzeichen
(Urticaria, Ekzem, Asthma)

b) früher bereits erhaltene Seruminjektion
und die Tierart (Pferd, Rind, Hammel)

und zur Sicherheit des Arztes schriftlich zu fixieren. Wichtig ist auch die Frage nach Allergien in der Familie. Außerdem ist festzustellen, wann die frühere Gabe artfremden Serums erfolgt ist. Liegt eine Seruminjektion nur 6 - 12 Monate zurück, so kann die Möglichkeit einer Anaphylaxie bestehen. Man kann dann durch fraktionierte Serumgaben eine Desensibilisierung versuchen. Aber auch hierbei sind Reaktionen nicht auszuschließen.

Grundsätzlich ist daher vor jeder Serumgabe die intracutane Allergie-Reaktion vorzunehmen.

Zur Durchführung des Intracutantestes wird eine intracutane Quaddel mit 0,01 ccm gesetzt. Nach 10 Minuten tritt bei positivem Ausgang eine Rötung auf, die ein urticaria-quaddelähnliches Aussehen hat (Hasselmann). Eine positive Quaddel bedeutet trotz negativer Anamnese, daß Allergie vorliegt.

Hierzu möchten wir einen Fall berichten, der die Fragwürdigkeit des Testes zeigt. Nach einem Skiunfall, der eine tibiale Schnittwunde bis auf den Knochen zur Folge hatte, wurde vor der Verabreichung der Seruminjektion zur Kontrolle der Intracutantest vorgenommen. Da nach 10 Minuten keine Veränderungen auftraten, wurden 3000 IF Fermoserum injiziert. Nach 6 - 8 Tagen trat eine heftige Urticaria auf, 12 Stunden darauf eine Oesophagitis, am nächsten Tag Entzündung der gesamten Mundhöhle einschließlich des Pharynx, 2 Tage später Übergreifen der Entzündung auf Ober- und Unterlippe. Erst nach 5 Tagen klangen die Entzündungserscheinungen ab.

Zur objektiveren Beurteilung wird auch noch der Ophthalmotest empfohlen.

Der Ophthalmotest wird durch Einträufeln eines auf 1:100 verdünnten Serums in den Bindehautsack durchgeführt. Nach 30 Minuten tritt bei positivem Test eine entzündliche Reaktion der Conjunctiva auf. Aber auch dieser Test gibt dem Arzt nicht volle Sicherheit.

Die Entscheidung über die Serumprophylaxe bleibt der Verantwortung des Arztes überlassen, dabei sollen Art der Verletzung und die regionäre Häufigkeit des Tetanus berücksichtigt werden.

Es gibt aber keine Wunde, die nicht tetanusverdächtig ist und in allen Gebieten Deutschlands ist die Gefahr der Tetanusinfektion mehr oder weniger gegeben.

Der Arzt wird also in fast unlösbare Gewissenskonflikte gebracht. Unterläßt er die Serumprophylaxe im Verletzungsfalle, so kann er unter Umständen zur Verantwortung gezogen werden. Führt er die Impfung aber aus, so muß er sich, falls Serumkrankheit, Dauerschäden oder gar ein tödlicher Serumschock die Folgen sind, unter Umständen vor einem Gericht verantworten. Schneider äußerte zu diesem Dilemma: "Jeder von uns ist auf das Ärgste bedrückt, eingekeilt zwischen der Skylla des Ausbruchs eines Tetanus und der Charybdis eines Schocktodes."

Auf der 73. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1956 in München wurde eine entsprechende Resolution gefaßt:

> "Bei Verletzungen von nicht aktiv Immunisierten sind Wundversorgung und Serumeinspritzung auch heute noch die einzig zweckmäßige Verhütungsmaßnahme. Ihr Wert ist jedoch in vierfacher Hinsicht problematisch: a) die chirurgische Radikalität hat Grenzen, b) die Serumeinspritzung ist nicht ungefährlich und verliert noch während der Gefahrenperiode an Wirksamkeit, c) es gibt keine allgemeingültigen Richtlinien für die Indikationsstellung zur Seroprophylaxe, d) Tetanus entsteht häufig nach Bagatellverletzungen, deretwegen der Arzt nicht aufgesucht wird, oder er ist die Folge einer Infektion, die nicht erkannt werden kann.
>
> Wir Ärzte lehnen die Verantwortung an den Toten, die eine der furchtbarsten Krankheiten in gleichbleibender Anzahl jährlich fordert, ab und sehen uns genötigt, die Bevölkerung aufzuklären. Es ist ferner keinem Arzt zuzumuten, daß er die Sorge um die Tetanusverhütung bei jedem Frischverletzten allein trägt. Die Unterlassung einer der üblichen, im Einzelfalle aber doch nicht zuverlässigen Maßnahmen als Verstoß gegen die ärztliche Sorgfaltspflicht anzusehen oder gar gerichtlich zu ahnden, lehnen wir grundsätzlich ab."

Alle diese Probleme, die Unsicherheit des Arztes und des Patienten, könnten gelöst werden durch die von Ramon und Descombey seit 1927 empfohlene aktive Immunisierung.

Man unterscheidet Infektions- und Intoxikationskrankheiten. Es kann also entweder eine Bakterien- oder antiinfektiöse Immunität (gegenüber den lebenden krankheitserregenden Bakterien selbst) oder eine Gift- oder antitoxische Immunität (gegenüber den von den Bakterien gebildeten Giftstoffen sowie gewissen pflanzlichen Giftstoffen) bestehen. Nach Buchner wird das Wort "Immunität" nur auf die erworbene Widerstandsfähigkeit angewandt.

Ramon und Zöller führten Untersuchungen beim Menschen durch und fanden keine natürlichen Antitoxine im Blut. Will man also eine aktive Immunisierung gegen das Toxin erreichen, so muß es vorher in unschädlicher, abgeschwächter Form dem Körper zugeführt werden.

Die ersten erfolgreichen Versuche zur aktiven Immunisierung wurden von Loewenstein, Ramon und Glenny durchgeführt. Ramon nannte seinen Impfstoff, das Formoltoxoid, Anatoxin. Dieser Stoff besitzt eine große Stabilität, ist atoxisch und sehr antigen wirksam. Ramon führte das Anatoxin in die Prophylaxe ein. Sein Impfstoff wurde vor dem 2. Weltkrieg besonders in Frankreich angewandt.

Seit dem Jahre 1938 war die aktive Immunisierung in der französischen Armee obligatorisch. 1941 führte die USA die aktive Immunisierung des Heeres ein. Vor allem erstreckte sich die aktive Immunisierung in England, Italien, Rußland und USA auf die Armee, da der Soldat am häufigsten und am leichtesten der Tetanusinfektion ausgesetzt ist. 1938 forderte Hübner auch für die deutsche Armee die aktive Immunisierung. Sie wurde bei den deutschen Fallschirmtruppen durchgeführt. Nach Kunzen soll daraufhin bei diesen kein Fall von Tetanus aufgetreten sein.

Durch die aktive Immunisierung ist im Gegensatz zu der Serumprophylaxe ein wirklicher Schutz gewährleistet (Beck, Andreesen).

Als Impfstoff wird flüssiges Formoltoxoid oder Adsorbatimpfstoff benutzt. Adsorbatimpfstoffe rufen am Impfort eine entzündliche Reaktion hervor, die eine stimulierende Wirkung auf die Antikörperbildung hat. Der Adsorbatimpfstoff ist an Aluminiumhydroxyd gebundenes Formoltoxoid. Er wurde von Hansen und S. Schmidt entwickelt. In Deutschland ist er als Tetanol und Tetatoxoid im Handel. Die Adsorbatimpfstoffe vergrößern die Antigenwirkung und sind daher zur Grundimmunisierung nach Schlegel besser als Formoltoxoid. Schmidt erklärt die vergrößerte Antigenwirkung durch die veränderten Moleküle.

Das Formoltoxoid wird durch längere Einwirkung von Formalin auf das Toxin hergestellt. Das Toxin verliert seine toxische Wirkung, behält aber seine Antigenwirkung. Als Maßeinheit dient die Flockungsmethode.

Die aktiven Adsorbatimpfstoffe rufen keine Allergien hervor. Sie sind hitzebeständig und ändern auch über eine lange Zeit ihre Eigenschaften nicht. Der

Schutzwert ist nach Ramon durch den Flockungsversuch und nach Prigge im Tierexperiment bestimmbar. Die Immunisierung wird schon mit kleinen Antigenmengen erzielt. Ramon applizierte 2 1/2 Einheiten und hatte gute Erfolge.

Die Behringwerke geben einen Impfstoff heraus, der 150 Einheiten in 0,5 ccm enthält (Tetanol). Der Impfstoff wird subcutan injiziert.

Die Tetanusimpfstoffe sind gut in Mischung mit anderen Impfstoffen zu geben. Es gibt Kombinationen von Toxoiden, Bazillen und Viren. In der Kinderheilkunde wird eine Kombination von Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Scharlach-Vaccine verwandt. Regamey, Andersen und H. Schmidt sprechen sich für diese Mischimpfungen aus. Dagegen sprechen Versuche von Michaelis, der eine gegenseitige Hemmung verschiedener Antigene beobachtet. Friedberger findet, daß die Einzelimmunisierung der Mischimpfung überlegen sei, da das Resultat ein wesentlich besseres ist. Eine Verstärkung der Wirkung nach Mischimpfung mit bakteriellen Vaccinen teilen Ramon und Zöller mit. Ramon und Mitarbeiter injizieren ein Gemisch von Tetanusformoltoxoid mit Typhus, Paratyphus A- und B-Vaccinen. Die Vaccine rufen wie Tapiocabeimengungen eine Entzündung hervor, die stimulierend auf die Antikörperbildung wirkt. Regamey und Schlegel bestätigen, daß der TAB-Impfstoff als Aktivator auf das Formoltoxoid wirkt. Bei gleichzeitiger Gabe von verschiedenen Toxoiden wird die immunisierende Wirkung herabgesetzt (Scheibel). Nach Barr sollen die schwachen Antigene keine Verstärkung erfahren, umgekehrt aber die stärkeren.

Die Antikörper werden vom RES gebildet. Pappenheimer führte Versuche mit radioaktiv markierten Antigenen durch und bestätigte diese Ansicht. Nach einmaliger Antigeninjektion findet man einen geringen Antikörpertiter im Blut. Eine zweite Antigeninjektion steigert den Antikörpertiter nach kurzem Abfall (negative Phase) um das 10fache des Ausgangswertes. Ein durchgemachter Tetanus immunisiert nicht. Die Giftdosis ist zu gering im Vergleich zu der bei der aktiven Immunisierung verabreichten Dosis, denn die Impfstoffe haben einen wesentlich höheren Gehalt an Antigenen. Die Bildung von Antikörpern kann jederzeit durch eine Injection de rappel (Ramon) oder Booster angeregt werden.

Um nach der 2. Injektion die gewünschte Antikörperbildung hervorzurufen, muß nach der 1. Impfung ein bestimmter Abstand eingehalten werden, der für jeden Impfstoff verschieden ist. Eine Zeit von 4 - 6 Wochen soll sich am günstigsten auf die Stärke und Schnelligkeit der Antikörperbildung auswirken (Huber).

Die Antikörperbildungsfähigkeit ist individuell verschieden. Antitoxin ist mit Sicherheit über 10 - 20 Jahre im Blute erhalten. Liegt eine Agammaglobulinaemie vor, so bleibt die Immunisierung aus (Wissler u. Mitarb.).

Die dauerhafte Immunisierung tritt erst nach der 2. Injektion ein. Die 2. Injektion bildet einen Reiz auf die Antitoxinbildung. 3 - 5 Tage nach der 2. Injektion tritt der Anstieg auf. Im Laufe der Jahre sinkt die Konzentration ab, aber die Fähigkeit, nach der Injection de rappel Antitoxin zu bilden, bleibt immer erhalten. Im Verletzungsfalle erhält dann der Geimpfte eine Injection de rappel. Sie ist nur zu geben, wenn die letzte Impfung länger als 6 Monate zurückliegt oder nur 2 Impfungen insgesamt vorgenommen wurden.

Bei einem Patienten, der vor 21 Jahren aktiv immunisiert war, trat nach einer Kopfverletzung mit 5tägiger Inkubationszeit nur ein leichter abortiver Tetanus auf. Es ist also auch nach dieser Zeit noch ein gewisser Grundschutz vorhanden (Stirnemann).

Eckmann mißt der Qualität der ersten Toxoidgabe große Bedeutung zu und empfiehlt Adsorbatimpfstoffe. Auch in Deutschland werden grundsätzlich Adsorbatimpfstoffe gegeben.

Diskutiert werden noch immer einige praktisch sehr wichtige Fragen:

1. Sind 2 oder 3 Injektionen für einen vollen Impfschutz notwendig ?
2. Wie groß soll der Abstand zwischen der 1. und 2. Injektion sein ?
3. Wann müssen Nachimpfungen vorgenommen werden ?

Eckmann unterscheidet zwischen aktueller und potentieller Immunität. Im Falle einer aktuellen Immunität ist ein Angehen einer Infektion in keinem Falle möglich. Liegt nur eine potentielle Immunität vor, muß durch eine Toxoidinjektion der volle Impfschutz bewirkt werden. Er fordert daher 3 Injektionen, gleich ob Rohtoxoide oder die besser wirksamen Adsorbat- oder Präcipitat-Impfstoffe verwandt werden. Die nur zweimal Geimpften verlieren in jedem Falle nach 6 Monaten die aktuelle Immunität und sind deshalb schon nach einem halben Jahr auf eine Injection de rappel angewiesen. Bei 3 Injektionen kann mit einer Immunität bis zu 2 Jahren gerechnet werden. Danach ist bei einigen Geimpften nur noch eine potentielle Immunität vorhanden. Scherer hält 2 Impfungen mit Adsorbat-Impfstoff für ausreichend.

Von Interesse ist auch der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen. Günstig wirkt sich zwischen der 1. und 2. Impfung eine Mindestzeit von 4 - 6 Wochen aus. Zwischen der 2. und 3. sollten 8 - 12 Wochen eingehalten werden (Eckmann und Merkblatt der kassenärztlichen Bundesvereinigung 1961).

Wirklich geschützt sind Personen, die im letzten halben Jahr 2 Injektionen oder innerhalb der letzten 2 Jahre eine 3fache Impfung erhalten haben. Sonst ist mit einer Injection de rappel die Antikörperbildung erneut anzuregen. Nach

3 - 8 Tagen findet sich dann ein hoher Antikörpergehalt im Blut, d.h. voller Impfschutz. Eine prophylaktische Wiederauffrischungsimpfung sollte im Abstand von 5 - 7 Jahren wiederholt werden.

Siegel weist daraufhin, daß heute mit einem rechtlichen Verfahren gerechnet werden könnte, wenn bei einem Immunisierten die Injection de rappel unterlassen wird und es zur Tetanuserkrankung kommt.

Komplikationen nach Anwendung von Tetanustoxoid sind heute nicht mehr zu fürchten, da die Seren stark gereinigt sind. Das reine Tetanustoxoid, das auf peptonfreien Nährboden gewonnen wird, kann Allergikern (Asthmatikern) ohne weiteres appliciert werden, da eine Sensibilisierung ausgeschlossen ist. Manchmal kommt es zu geringen lokalen Entzündungen. Sie dauern nur kurz. Es handelt sich hierbei um Aluminiumhydroxydgranulome (Bock).

Schlegel berichtet allerdings von einem Fall in der Schweizer Armee. Nach der 3. Injektion starb ein Soldat an den Folgen einer anaphylaktischen Reaktion. Vielleicht wäre der tödliche Ausgang zu vermeiden gewesen, wenn man eine Reaktion nach der 2 Injektion beachtet hätte. Stärkere allgemeine Reaktionen sind eher bei Verwendung von Rohtoxoiden als bei Adsorbatimpfstoffen zu erwarten.

Eine aktive Dauerimmunisierung des Foets ist während der Schwangerschaft nicht möglich. Mörl berichtet über vermittelte Immunisierung von 40 Müttern und Kindern. Zur Zeit der Geburt zeigten die Kinder einen Antitoxinspiegel von 0,2 - 2,0 AE pro ml Serum. Nach 4 Monaten war der Serumtiter bei beinahe 50 % der Säuglinge unter 0,01 AE abgefallen. Auch nach einer Auffrischungsspritze blieb ein Titeranstieg aus. Es ist wohl ein Schutz durch übergetretene Antikörper für die Zeit der Geburt und der Nabelwunde möglich, eine Grundimmunisierung ist indessen nicht erfolgt. Durch eine aktive Impfung werdender Mütter wurde somit ein Schutz der Kinder für die ersten Wochen (Nabelwunde !) gewährleistet sein.

Den großen praktischen Wert hat die aktive Immunisierung im 2. Weltkrieg erwiesen. Die Truppen der westlichen Alliierten waren aktiv geimpft und somit gegen Tetanus geschützt. In der Tat wurde 1939-40 in der ganzen französischen Armee kein Fall von Tetanus beobachtet. Von 10 000 an der Westfront verwundeten Briten starben 6 an Tetanus, von denen 3 nicht aktiv immunisiert waren. Auf allen Kriegsschauplätzen der Welt hatten die Amerikaner bei ihren Millionenheeren nur 12 Tetanustodesfälle zu verzeichnen, von denen 7 aus irgendeinem Grunde nicht geimpft waren.

Noch eindrucksvoller ist der Bericht über Manila. Von den geimpften amerikanischen Soldaten erkrankte keiner an Tetanus, von 12 000 nicht geimpften verwundeten Zivilisten dagegen 41 %. Von diesen starben 71 % (Eckmann und Bisaz).

Die aktive Immunisierung ist somit die sicherste und ungefährlichste Schutzmaßnahme gegen den Tetanus. Wichtig ist aber, daß sie zum Zeitpunkt der Wahl und nicht erst bei eingetretener Verletzung vorgenommen wird. Darüber hinaus beruht ihr großer Vorzug darin, daß nach erfolgter Grundimmunisierung erforderlichenfalls durch eine Injection de rappel in kürzester Zeit ein hoher Antikörperspiegel erreicht werden kann. Sie umfaßt zudem alle Bagatellverletzungen, die niemals in ärztliche Behandlung gekommen wären.

Nach dem 1. Weltkrieg wurde in Frankreich wie in vielen Ländern zunächst nur das Militär aktiv geimpft. Heute wird in Frankreich die aktive Immunisierung bei Kindern vom 1.- 14. Lebensjahr zur Pflicht gemacht. Ebenso verhält es sich in der Steiermark (Spath). In der UdSSR unterliegen einige Berufsgruppen (Handwerksschüler, Erd-, Torf-, Wald- und Kanalisationsarbeiter) der Tetanusschutzimpfungspflicht. In Mitteldeutschland ist die Schutzimpfung gegen Diphtherie und Wundstarrkrampf gem. der §§ 1 und 2 der AO vom 30. Januar 1961 eine Pflichtimpfung für alle Kinder im 5., 6. und 7. Lebensmonat, sogenannte Grundimmunisierung. Die Wiederholungsimpfung erfolgt im 18. Lebensmonat sowie im 5. und 6. Lebensjahr. Neuerdings wird in Italien die obligatorische Impfung durchgeführt.

Es wäre wünschenswert, wenn auch in der Bundesrepublik gesetzliche Bestimmungen in dieser Richtung erlassen würden.

Bei Säuglingen wird im allgemeinen die Mischimpfung vorgenommen und damit ein Schutz gegen Tetanus gegeben.

Auch bei bestimmten Berufsgruppen und Berufsgenossenschaften ist die aktive Immunisierung bereits Pflicht. Immerhin ist der größere Teil der Bevölkerung heute noch nicht aktiv geschützt.

Bei einer Verletzung eines nicht aktiv Immunisierten wird daher heute zweckmäßig die Serumtoxoidprophylaxe, auch Simultanimpfung genannt, durchgeführt.

Die Ansichten über eine Anwendung der Serumtoxoidprophylaxe im Zeitpunkt der Verletzung bei Ungeimpften ist unterschiedlich. So lehnte z.B. die deutsche Gesellschaft für Chirurgie 1956 die Serumtoxoidprophylaxe ab, während sie bereits ein Jahr später, 1957, ihre Durchführung den Mitgliedern der Gesellschaft empfahl.

Auch von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung wird die Simultanimpfung als Methode der Wahl bei nicht immunisierten Frischverletzten angeraten, da durch das Antitoxin ein sofortiger Schutz wirksam wird und durch die gleichzeitig eingeleitete aktive Immunisierung einem Spättetanus vorgebeugt werden kann. Sie gibt jedoch zu bedenken, daß auch die Simultanimpfung keinen

absolut sicheren Schutz zu gewährleisten vermag, da die passive Immunität nur kurze Zeit besteht und bis zum Eintritt der aktiven Immunisierung keine ausreichende Sicherung gegeben ist.

Die Simultanprophylaxe besteht aus einer i.m. Injektion von 1500 - 3000 IE Tetanusserum und einer Injektion von 0,5 ccm Tetanol s.c. oder i.m. an anderer Körperregion. Die 2. Toxoidinjektion erfolgt am besten nach 4 - 6 Wochen.

Die Simultanimpfung weist viele Mängel auf. Einmal steht der Arzt vor denselben Problemen wie bei der allgemeinen Serumgabe, zum anderen ist der Schutz als solcher unzureichend, da er nicht durchgehend ist, und nach Abklingen des passiven Schutzes der aktive noch nicht eingetreten sein kann. Es liegt also ein schutzloses Intervall vor. Das ist nicht nur theoretische Überlegung, sondern praktische Wirklichkeit.

So berichtet Scherer von einem Tetanusfall nach Simultanprophylaxe, dessen Ausbruch in die Zeit des schutzlosen Intervalls fiel. Auch weitere solcher "Unglücksfälle" sind bekannt (Boettger).

Nach Cook und Jones wird durch die Simultanimpfung die Antikörperbildung verzögert, d.h. die kritische Periode verlängert (Richter und Regamey).

Mörl nimmt im Gegensatz zu Eckmann an, daß der passive Schutz zeitlich und quantitativ herabgesetzt wird und die Antikörperbildung durch Bindung von Antitoxin und Toxoid gehemmt wird, wenn mehr als 5000 IE gegeben werden. Unter 5000 IE soll der Antitoxinspiegel keine Beeinträchtigung erfahren.

Nach Huber tritt eine Minderung des passiven Schutzwertes auch durch Adsorbatimpfstoffe auf.

Schober hingegen hält die Beeinträchtigung des passiven Schutzes durch Adsorbatimpfstoffe für nicht gesichert. Er konnte keinen Unterschied im Antitoxinspiegel 8 Tage nach der passiven und nach der Simultanschutzimpfung finden.

Wichtig ist die Stimulierung durch eine Injection de rappel. Ist durch die Simultanprophylaxe eine Grundimmunität erreicht, so kann bei späteren Verletzungen durch eine Injection de rappel in kürzester Zeit ein hoher Antikörpertiter erzielt werden.

Wolters und Dehmel zeigten in Selbstversuchen, daß außer dem im Blute nachgewiesenen unterschwelligen Antitoxingehalt noch eine zelluläre Immunität vorliegt. Sie befürworten wie auch Hübner die Serumtoxoidprophylaxe, schlagen allerdings 3 Toxoidgaben vor.

Bei geimpften Verletzten reicht eine Injection de rappel aus. Ein Antitoxinanstieg tritt nach 3 - 5 Tagen auf. Hingegen soll die zelluläre Immunität schon früher beginnen. Daher ist also eine Antitoxingabe nicht nötig.

Leider muß man aber immer wieder feststellen, daß Verletzte, bei denen eine Simultanprophylaxe eingeleitet ist, zu den erforderlichen Nachinjektionen

nicht erscheinen. Eckmann beziffert die Zahl dieser aus deutschen Kliniken auf 30 - 50 %. Er glaubt, bei diesen einmal Geimpften durch eine weitere Injektion dennoch einen Sekundärstimulus hervorrufen zu können.

Ohne Zweifel ist die Simultanprophylaxe der einfachen passiven Immunisierung überlegen. Sie sollte auch bei allen nicht aktiv immunisierten Verletzten grundsätzlich, natürlich unter Beachtung aller Vorsichtsmaßnahmen (Anamnese, Testen), durchgeführt werden. Es muß aber noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß die Simultanprophylaxe keinen absolut sicheren Schutz gewährt. Im schutzlosen Intervall kann ein Tetanus, wie mehrmals beobachtet, auftreten. Der einzige sichere Schutz ist daher die aktive Immunisierung. Sie ist zudem praktisch ungefährlich. Aufgabe aller Ärzte und vor allem der Gesundheitsbehörden muß es daher sein, dafür zu sorgen, daß die aktive Immunisierung allgemeine Anwendung erfährt.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Der Tetanus ist keineswegs eine so seltene Erkrankung, wie es mitunter hingestellt wird. Sie tritt regionär durchaus verschieden auf. In der Bundesrepublik Deutschland steht weitaus an erster Stelle Bayern und an 2. Stelle Baden-Württemberg.

Die Mortalität des Tetanus ist sehr hoch und liegt heute noch im allgemeinen bei etwa 50 %.

Mehrere hundert Menschen sterben jährlich in der Bundesrepublik unter den entsetzlichsten Qualen an Wundstarrkrampf. Mörl schätzt die Zahl, wahrscheinlich auf Gesamtdeutschland bezogen, auf 800 - 900 pro Jahr.

Der Tetanus ist eine toxische Wundinfektion, d.h. nicht die Bakterien, sondern ihr Gift ist es, das das schreckliche Krankheitsbild auslöst.

Das Tetanustoxin hat eine ausgesprochene Affinität zum ZNS und führt zu tonischen wie klonischen Krämpfen. Der Transport des Giftes von der Wunde zum ZNS sowie der Angriffspunkt des Giftes sind trotz vieler wissenschaftlicher Untersuchungen auch heute noch nicht einheitlich geklärt. Die wesentlichsten diesbezüglichen Theorien werden ausführlich besprochen einschließlich der jüngst von Frank propagierten Tetanusencephalitis.

Klinik und Therapie sind nur kurz gestreift. Ihre wesentlichsten Punkte wie die Sedierung und Relaxation mit praeliminarer Tracheotomie wurden hervorgehoben.

Entsprechend den schlechten therapeutischen Erfolgen sind im 2. Teil der Arbeit alle die Maßnahmen besprochen, die ein Auftreten des Tetanus unmöglich machen sollen. Es sind dies im Einzelnen:

1. die operative Behandlung der Wunde,
2. die passive Immunisierung,
3. die aktive Immunisierung,
4. die Serumtoxoidprophylaxe.

Die einzig sichere Methode zur Verhütung eines Tetanus ist die aktive Immunisierung und zwar zum Zeitpunkt der Wahl und nicht erst, wenn eine Verletzung eingetreten ist. Sie hat den großen Vorteil, daß sie praktisch ungefährlich ist und auch alle Bagatellverletzungen, von denen ja recht häufig eine Tetanusinfektion ausgeht, miterfaßt.

Die Simultanprophylaxe ist dagegen mit allen Gefahren der passiven Immunisierung behaftet und gibt zudem keinen sicheren Schutz. Zwischen Ausklang der passiven Immunisierung und Beginn des aktiven Schutzes besteht ein schutzloses Intervall, in dem trotz der Simultanprophylaxe ein

Tetanus auftreten kann.

Wenn man bedenkt, daß am Wundstarrkrampf fast ebenso viele Menschen zu Grunde gehen wie an der Kinderlähmung, so erscheint die Forderung nach einer gesetzlichen Regelung zur aktiven Immunisierung der gesamten Bevölkerung und vor allem der Kinder als eine der wichtigsten gesundheitlichen Maßnahmen.

Herrn Professor Dr. med. Paul Gohrbandt möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für seine freundliche Hilfsbereitschaft bei der Zusammenstellung der Arbeit meinen Dank sagen.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

Abel, J.J. u. Hampil, B.: Bull.Johns.Hopk.Hosp. 57,434, 1935
" " " " 59,307, 1936

Acheson, Ratnoff u. Schoenbach: J. exp.Med. 75, 465, 1942

Andersen: zit. bei Eckmann

Andreesen, R.: Häufigkeit und Therapie der Tetanuserkrankung bei Bergbauverletzungen unter Tage.
Langenbecks Archiv 1956

Therapiewoche 1957/58, Heft 3

Chirurg. Praxis 1, 61, 1957

Bark, J.: 1. Europ.Kongress. Anaesthesiologie, Wien 1962.

Beck: Neues zur Wundstarrkrampfverhütung.
Med.Klinik 1951, S. 883

Beer, R., Eder, R., Pichlmayer, I., Loeschke, G.C.:
Fortschritte in der Behandlung des Wundstarrkrampfes.
Münch.Med.Wschr.14, 712/724, 1963

v. Behring u. Kitasato: Dtsch.med.Wschr. 16, 1113, 1890

Böhler: zit. bei Ehalt (Wien): Klin.Wchschr.51, 1213, 1938

Boettger, G.: Schwerer Tetanus nach Simultanprophylaxe.
Der Chirurg 33, Heft 12, Dez.62, 559-561

Bromeis, H.: Die Wanderungsgeschwindigkeit des Tetanusgiftes im Tierkörper.
Deutsche Zeitschr.f.Chirurgie, 250, 402, 1938

Weitere Versuche über die Verteilung des Tetanusgiftes bei seiner Wanderung im Tierkörper.
Dtsch.Zeitschr.f.Chirurgie, 252, 285, 1939

Bürkle de la Camp, H.: Zentralblatt f.Chirurgie 862, 1949

Med.Welt 608, 1937

Probleme der Tetanus Prophylaxe.
Langenbecks Archiv Bd.301, 1962

Buzello, A.: Wundstarrkrampf beim Menschen.
Neue dtsch. Chirurgie Bd. 45, 1929

Münch. med. Wschr. 89, 139, 1942

Buzello, A. u. Rahmel: Tetanusbazillen im Darm
Arch. klin. Chirurg. 130

Der Nachweis von Tetanusbazillen im Darm und
in den inneren Organen gesunder Menschen.
Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 130, 1924

Danysz, J.: Ann. Inst. Pasteur 13, 156, 1899

Doerr, Seidenberg u. Magrassi: Zeitschr. f. Hygiene 118, 92, 1936

Eckmann u. Bisaz: Tetanusprobleme in der Schweiz.
Schw. med. Wschr. 86, 641-645, 1956

Eckmann: Deutsche med. Wchschr. 82, 435, 1957

Entwicklung und Erhaltung des Impfschutzes
bei Starrkrampf
Kongress d. dtsch. Ges. f. Chirurgie, München 1962

Tetanusprophylaxe.
Helvetica Chirurgica Acta Vol. 29, 1962

Ehrlich: zit. bei H. Schmidt: Pathogenese, Therapie und
Prophylaxe des Tetanus.
N. G. Elwert, Marburg/L. 1952

Frank, H. M.: Beitrag zur Neuro-Histopathologie des Tetanus.
Wissenschaftl. Verein d. Ärzte in Steiermark
Wissenschaftl. Sitzung v. 18. Juni 1954 in Graz

Friedrich: Dtsch. med. Wschr. 30, 26, 1905

Behandlung von Wunden.
Arch. f. klin. Chirurgie, 57, 288, 1899

Göpfert u. Schäfer: Arch. exp. Path. u. Pharm. 197, 93, 1940

Haid, B.: Langenbecks Archiv, Klin. Chir. 290, 1, 1958

Hasselmann, W.: Bedeutung des Intracutantestes bei der
Tetanusschutzimpfung.
Langenbecks Archiv 284, 1956

Hiller, F.: Im Lehrbuch der Inneren Medizin.
Schwiegk u. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949

Hinstorff, D.: Die Abhängigkeit der Tetanusprophylaxe von der Verschiedenheit des regionalen Vorkommens der Erkrankung.
Chirurg 5, 9, 1933

Hollmann, D.: Über den postoperativen Tetanus.
Bruns' Beiträge Chir. 200, 99-115, 1960

Huber, F.: Langenbecks Archiv 284, 1956
Med. Klinik 52, 1919, 1957

Hübner, A.: Chirurg 10, 337, 1938
" 28, 3, 1957
" 29, 169, 1958

Grundsätze der Tetanusbehandlung.
Monatsschrift f. Unfallheilkunde 62, Heft 5, 1959

Hübner, A. u. Freudenberg, K.: Statistik über Tetanuserkrankungen.
Chirurgie 25, 145/149, 1954

Med. Klinik 49, 841, 1954

Kitasato: Zeitschrift f. Hygiene Bd. 7, 1889

Experiment. Untersuchungen über das Tetanustoxin.
Zeitschrift f. Hygiene Bd. 10, 1891

Über den Tetanusbazillus.
Zentralblatt f. Bakt. 7, 1889

Klotz: zit. bei Eckmann

Knorr: Exper. Untersuchungen über die Heilungsmöglichkeiten des Tetanus durch Heilserum.
Habil. Schrift, Marburg, 1895

Küster, J.: Inaug. Diss. 1958, Chirurg. Klinik Tübingen

Kuntzen, H.: Über gehäufte Tetanuserkrankungen in der letzten Phase des Krieges und über die Behandlung des Tetanus mit Anatoxin (Tetanus-Formol-Toxoid).
Chirurg 157, 1947.

Lindner: Handbuch d. Inneren Medizin, IV. Aufl., 1952, Bd. 1, T. II

Loewe: Med. Welt 6, 1813, 1932

Löwenstein, E.: Wien. klin. Wschr. 29, 514, 1916

Mayer, J.B.: Zbl. Bakt. I. Abt. Org. 139, 137, 1937

Meyer, H.H. u. Ransom, F.: Archiv exp. Pathol. 49, 369, 1903

Mörl, F.: Archiv klin. Chirurgie 284, 125, 1956

Tetanusprophylaxe.
Zentralblatt f. Chirurgie 85, Heft 17a, 1960

Weitere Untersuchungen und Erkenntnisse zur Prophylaxe des Wundstarrkrampfes.
Langenbecks Archiv 284, 1956

Mörl u. Richter: Deutsches Gesundheitswesen 6, 1093, 1951

Mosbacher: Serumprophylaxe und operative Prophylaxe.
Arch. klin. Chir. 146, S. 41

Nicolaier: Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes.
Diss. Göttingen 1885

Über infektiösen Tetanus.
Dtsch. med. Wschr. S. 842, 1884

Lehrbuch d. allg. Chirurgie, S. 413, 1947
Lexer u. Rehn, Ferd. Enke Verlag Stuttgart, 21. Aufl.

Pappenheimer, A.M.: A.M.: J. Biol. Chem. 120, 543, 1937

Penitschka, W.: Gifttransport in motorischen Nerven.
Langenbecks Archiv, 274, S. 435

Pillemer u. Wartmann: J. of Immun., 55, S. 277-281, 1947

Pribam: Klin. Therap. Erfahrung.
Berliner klin. Wschr. 1915, S. 869

Ramon, G.: C.r. Soc. Biol. 113, 373, 1933
" " " " 93, 1925

Tetanusantitoxinlösung und die Verhütung der Serumkrankheit bei der Bekämpfung des Tetanus.
Med. Acad. Chir. Bd. 66, 1941

Ramon, G.: Das Tetanusanatoxin und der Tetanusschutz bei Mensch und Haustieren.
Presse med. 1625, 1936

Das Tetanusanatoxin und die Tetanusvorbeugung beim Menschen und den Haustieren.
Presse med. 877, 1939

L'anatoxine et la prophylaxie du tetanos chez l'homme et chez les animaux domestiques.
Zentralorgan f.d.gesamte Chirurgie 81, 403, 1937

Le Tetanos. Sa prévention chez l'homme et chez les animaux domestiques au moyen de l'Anatoxine tetanique.
Toulouse 1957

Ramon, G. u. Falchetti, E.: C.R.Soc.Biol. (Paris) 118,1039,1935

Ramon, G., Könsilsky, S. et Richou, R.: Sur la Sero-Vaccination et sur la Sero anatoxitherapie tetanique.
Bull.Soc.Med.Hop., Paris, 27, 1938

Ramon et Richou: Solution d'antitoxin et prophylaxe des accidents serique dans la prévention du tetanos. Recherches experimentales et resultats cliniques.
Zentralorgan f.d.gesamte Chirurgie, 105,260, 1942

Ramon, G. et Zöller, Chr.: C.R.Acad.soc., Paris 182,245, 1926
" " Biol., " 112,347, 1933

Regamey, R.H.: Praxis 44, 268, 1955

Regamey u. Schlegel: Schweiz.med.Wchschr. 80, 919, 1950

Schweiz.Z.Path.Bakt. 14, 550, 1951

Roofe: zit. nach Weisschedel

Richter, S.: Zentralblatt f.Chirurgie 80, 289, 1955

Rose, E.: Der Starrkrampf beim Menschen.
Dtsch.Chirurgie, 8, 536, 1897

Rossi, E. u. Mitarb.: Curare, Hibernation und künstliche Beatmung während mehrerer Wochen zur Behandlung eines schweren Tetanus.
Schweiz.med.Wschr. 48, 1954

Rostock, P.: Tetanus.
W.de Gruyter Verlag, Berlin, 1950 S. 31

Tetanus.
W.de Gruyter Verlag, Berlin, 1960

Rothacker, P.: Chirurg 25, 521, 1954

Scheibel, J.F.: Exp.Studies on active immunisation with combined diphtheria-tetanus-vaccine.
Acta path.scand. 21, 130, 1944

Scherer, F.: Zur Tetanusprophylaxe.
Marburg/L.

Schermann jr. u. Barnhouse: Surg.Gynec.Obstet. 107, 2, 1958

Schlegel, J.J.: Klinische Ergebnisse der Tetanusimmunisierung mit Aussprache.
Helvet.Chir.Acta Vol. 18, 378-388, 1951

Langenbecks Archiv 284, 80, 1956

Kongress d.dtsch.Ges.f.Chirurgie, 1956

Schmidt, H.: Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Tetanus.
N.G. Elwert, Marburg/L., 1952

Schneider, C.H.: Med.Klinik 22, 134, 1926

Schneider, J.: Unfallchirurg. Tagung Frankfurt/M.
21.11.1953, S.55

Schober, K.L.: Klinische und sereologische Untersuchungen zur Simultanen Tetanusprophylaxe.

Schostok: Langenbecks Archiv 284, 1956

Siegel, A.: Die Tetanusprophylaxe ein klinisches und rechtliches Problem.
Inaugural Dissertation, Kiel 1962

Spath, F.: Erfahrungen der Grazer Klinik zur Tetanusfrage.
Langenbecks Archiv 284, 109, 1956

Stirnemann, H.: Analyse von 149 Tetanusfällen.
Schweiz.med.Wschr. 16, 601, 1963

Teale u. Embleton: J.Path.a.Bakt. 23, 50, 1919

Trüb, P.: Chirurg 24, 289, 1953
" 27, 145, 1956

Uljanow, P.: Zschr.exp.Med. 64, 638, 1929

Vaillard, L. u. Vincent, H.: Ann.Inst.Pasteur 5, 1, 1891

Vakil, B.J., Tulpule, T.H., Armitage, P., Laurence, D.R.:
Therapeutic Dose of Tetanus Antitoxin.
Clin.Pharmacol.Ther. 4, 182, 1963

Vogler, E.: Schweiz.Z.Path.u.Bakt. 12, 692, 1949

Weisschedel, E.: Die moderne Behandlung des Tetanus.

Weisschedel, E., Ansel, R. u. Jahn, W.: Zur Frage der Toxinwanderung im peripheren Nerven bei Tetanus.

Wissler, R.W. u.Mitarb.: J. immunol. 52, 267, 1946

Wolters, K.L. u. Dehmel, H.: Infektionskrankheiten.
Zeitschrift Hygiene 124, 326, 1942
" " 132, 582, 1951

Wright, E.A., Morgan, R.S. and Wright, G.P.:
I.Path.Bact. 62, 569, 1950

Zenker, R.: Langenbecks Archiv, Klin.Chirurgie, 301, 461, 1962

Zerenzjan, D.M.: Wiederholte Erkrankung an Tetanus.
Chirurgija (Moskva) 45, 110, 1959
Ref.: Chirurg 31, 41, 1960

Zupnick: zit. bei H. Schmidt
Dtsch.med.Wchschr. 26, 837, 1900
" " " 31,1999, 1905

Lebenslauf

Am 29. November 1938 wurde ich als Tochter des Augenarztes Dr. med. Otto Richert und seiner Ehefrau Ilse geb. Schüler in Berlin-Hermsdorf geboren. Von 1944-1949 besuchte ich die Grundschule in Lüthgenwisch/Westprignitz und Berlin-Tegel. 1949 wurde ich in die Salvator-Schule (Realgymnasium) in Berlin-Waidmannslust aufgenommen, wo ich 1957 mein Abitur ablegte. Im Sommersemester 1957 begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium, bestand hier 1959 das Physikum und studierte anschließend in Wien und Marburg. Zum Sommersemester 1961 kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich 1963 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen abschloß.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin in dem Städtischen Krankenhaus Tegel-Süd in Berlin.